



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

⑪ Numéro de publication:

**O 097 071**  
**A1**

⑫

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

㉑ Numéro de dépôt: 83401046.4

㉒ Date de dépôt: 26.05.83

㉓ Int. Cl.<sup>3</sup>: **C 07 C 147/14, C 07 D 295/18,**  
**A 61 K 31/16, A 61 K 31/535,**  
**A 61 K 31/445**  
//  
**C07C149/22, C07C149/23,**  
**C07C33/24**

㉔ Priorité: 04.06.82 FR 8209802

㉕ Date de publication de la demande: 28.12.83  
Bulletin 83/52

㉖ Etats contractants désignés: AT BE CH DE FR GB IT LI  
LU NL SE

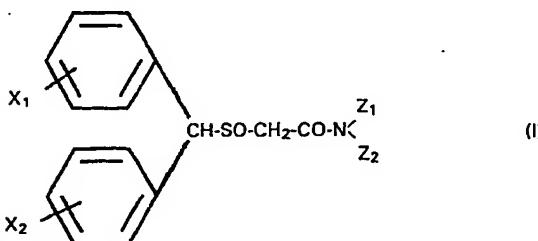
㉗ Demandeur: LABORATOIRE L. LAFON Société anonyme  
dite., 1 rue Georges Médéric, F-94701 Maisons-Alfort  
(FR)

㉘ Inventeur: Lafon, Louis, 5 rue de l'Albion, F-75016 Paris  
(FR)

㉙ Mandataire: Clisci, Serge et al, CABINET BEAU DÉ  
LOMENIE 55 rue d'Amsterdam, F-75008 Paris (FR)

㉚ Dérivés de benzhydrylsulfinylacétamide et leur utilisation en thérapeutique.

㉛ La présente invention concerne en tant que produits industriels de nouveaux dérivés de benzhydrylsulfinylacétamide de formule:



dans laquelle:

X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent chacun H, Cl ou F,

Z<sub>1</sub> représente CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ou C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Z<sub>2</sub> pouvant représenter l'atome d'hydrogène quand au moins un des X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> est différent de H,

Z<sub>2</sub> représente H; NZ<sub>1</sub>Z<sub>2</sub> considérés ensemble pouvant représenter un groupe pipéridino ou morpholino.

Ces nouveaux dérivés qui agissent sur le SNC sont utiles en thérapeutique.

Dérivés de benzhydrylsulfinylacétamide et leur utilisation en thérapeutique.

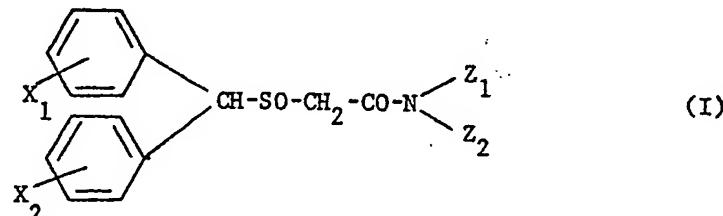
La présente invention a trait à de nouveaux dérivés de benzhydrylsulfinylacétamide en tant que produits industriels nouveaux.  
 5 Elle a trait également à l'utilisation de ces nouveaux dérivés en thérapeutique, notamment en tant que médicaments actifs sur le système nerveux central (SNC).

On sait selon FR-A-2 385 693 que le benzhydrylsulfinyl-acétamide (décrit à l'exemple 1 et ayant pour numéro de code "CRL 40 476")  
 10 présente un spectre neuropsychopharmacologique particulier :

- présence :
  - . d'excitation avec hyperréactivité,
  - . d'hypermotilité, et
- absence :
  - . de stéréotypies (sauf à fortes doses),
  - . de potentialisation des effets de l'apomorphine et de l'amphétamine.

On préconise à présent de nouveaux dérivés de benzhydrylsulfinylacétamide qui ont des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Les nouveaux dérivés de benzhydrylsulfinylacétamide selon  
 20 l'invention sont caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale



25

dans laquelle

- $X_1$  et  $X_2$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun H, Cl ou F,
- $Z_1$  représente  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  ou  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $Z_1$  pouvant représenter en outre un atome d'hydrogène quand au moins un des  $X_1$  et  $X_2$  est différent de H,
- $Z_2$  représente H;  $\text{NZ}_1\text{Z}_2$  considérés ensemble pouvant représenter un groupe pipéridino ou morpholino.

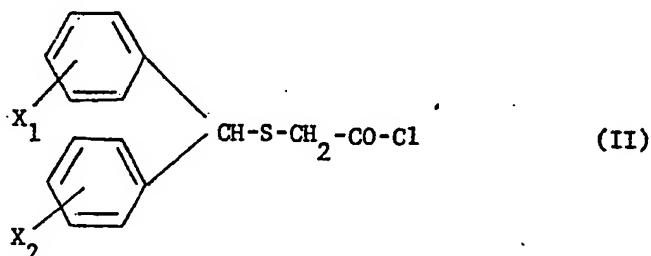
35

Les groupes  $X_1$  et  $X_2$  préférés sont H, 4-Cl et 4-F.

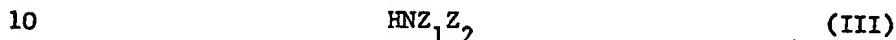
Dans le tableau I ci-après, on a consigné un certain nombre de composés selon la formule I de façon nullement limitative, en mentionnant l'activité essentielle sur le SNC.

Les produits de formule I peuvent être préparés selon une méthode connue en soi par application de mécanismes réactionnels classiques, par exemple en mettant en œuvre une des deux méthodes décrites dans FR-A-2 385 693. Le procédé que l'on préconise ici consiste :

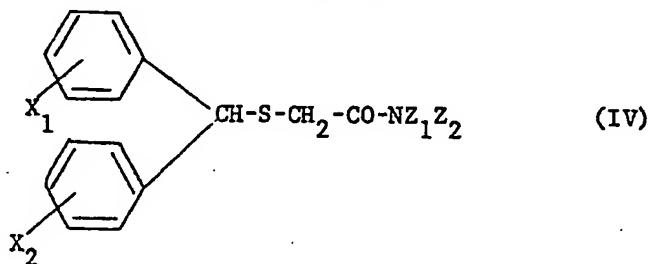
1°) à faire réagir un chlorure d'acide de formule



(où  $X_1$  et  $X_2$  sont définis comme ci-dessus) avec une amine



(où  $Z_1$  et  $Z_2$  sont définis comme ci-dessus) pour obtenir un dérivé de benzhydrylthioacétamide de formule



15 (où  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Z_1$  et  $Z_2$  sont définis comme ci-dessus), et  
2°) à soumettre ledit dérivé de benzhydrylthioacétamide à une réaction d'oxydation au moyen de  $\text{H}_2\text{O}_2$  à 110-130 volumes à une température inférieure ou égale à 45°C.

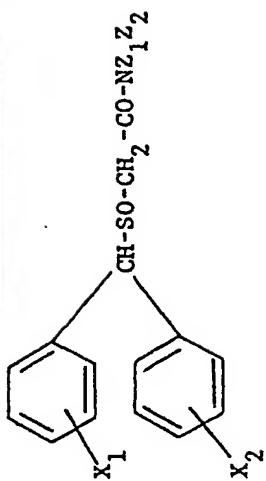
Les composés de formule I agissent tous sur le SNC.

20 Les produits des exemples 1-3 et 7-8 sont des agents stimulants, en revanche les produits des exemples 4-6 sont des agents sédatifs.

On préconise une composition thérapeutique qui est caractérisée en ce qu'elle renferme en association avec un excipient physiologiquement acceptable au moins un composé de formule I en tant qu'ingrédient actif. Cet ingrédient actif est utilisé bien entendu à une teneur pharmaceutiquement efficace.

0097071

3

TABLEAU I

Produit	n° de code.	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	NZ <sub>1</sub> Z <sub>2</sub>	Point de fusion	Activité sur le SNC
Exemple 1	CRL 40920	H	H	NHCH <sub>3</sub>	80-85 °C	stimulant
Exemple 2	CRL 40929	H	H	NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	120 °C	stimulant
Exemple 3	CRL 40929A	H	H	NHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-	stimulant
Exemple 4	CRL 40936	H	H	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	90 °C	sédatif
Exemple 5	CRL 40489	H	H	pipéridino	150 °C	sédatif
Exemple 6	CRL 40489A	H	H	morpholino	-	sédatif
Exemple 7	CRL 40933	4-Cl	H	NH <sub>2</sub>	145-146 °C	stimulant
Exemple 8	CRL 40940	4-F	4-F	NH <sub>2</sub>	101-102 °C	stimulant
Exemple 9	CRL 41018	4-F	H	NH <sub>2</sub>	159 °C	stimulant
Produit comparatif	CRL 40476	H	H	NH <sub>2</sub>	164-166 °C	stimulant

Les composés selon l'invention se distinguent du benzhydrylsulfinylacétamide (CRL 40476) précité par une différence d'action vis-à-vis du sommeil barbiturique. Plus précisément, les composés selon l'invention diminuent nettement le sommeil barbiturique induit (lot de 10 animaux par dose et par produit à tester) chez la souris mâle par administration de pentobarbital (50 mg/kg i.p.) 0,5 h après administration i.p. de produit à tester, alors que le CRL 40476 ne modifie pas la durée du sommeil barbiturique induit par le pentobarbital. Cette différence d'action qui est intéressante sur le plan thérapeutique est illustrée par le tableau IV

TABLEAU IV

15	Produit	n° de code	Action sur la durée du sommeil induit par le pentobarbital (50 mg/kg i.p.)	
			dose	effet
	exemple 1	CRL 40920	128 mg/kg i.p.	(a)
	exemple 2	CRL 40929	256 mg/kg i.p.	(a)
	exemple 4	CRL 40936	64 mg/kg i.p.	(a)
	exemple 4	CRL 40936	128 mg/kg i.p.	(a)
20	exemple 4	CRL 40936	256 mg/kg i.p.	(a)
	exemple 5	CRL 40489	128 mg/kg i.p.	(a)
	exemple 7	CRL 40933	8 mg/kg i.p.	(a)
	exemple 8	CRL 40940	32 mg/kg i.p.	(a)
	exemple 9	CRL 41018	16 mg/kg i.p.	(a)
25	produit de comparaison	CRL 40476	de 8 à 256 mg/kg i.p.	(b)

Notes :

(a) diminution nette de la durée du sommeil.

(b) pas de modification significative de la durée du sommeil.

On a donné ci-après quelques exemples de préparation nullement limitatifs mais donnés à titre d'illustration de composés selon l'invention.

PRÉPARATION I

5 Obtention du N-méthyl-benzhydrylsulfinylacétamide.

(Exemple 1; n° de code : CRL 40920)

1) Acide benzhydrylthioacétique.

Dans un tricôl de 2 l, on place 91,2 g (1,2 mole) de thiourée dans un mélange de 520 ml d'HBr à 48% (p/v) et de 80 ml d'eau. On porte le milieu réactionnel à 60°C et ajoute, en une seule fois, 184 g (1 mole) de benzhydrol. On élève la température jusqu'à 95°C puis refroidit : le bromhydrate de thiuronium précipite sous forme de petites billes orangées. Celles-ci sont filtrées et réempâties plusieurs fois dans l'eau.

15 Le sel de thiuronium ainsi obtenu est introduit dans un tricôl avec 320 ml de lessive de soude ( $d = 1,38$ ; 3,2 moles); on porte à 70°C et ajoute goutte à goutte une solution de 103,95 g (1,1 mole) d'acide chloracétique dans 200 ml d'eau. A la fin de l'addition, on porte à reflux et maintient celui-ci pendant 30 min; 20 un insoluble se forme, celui-ci est écarté par filtration à chaud, puis le filtrat est refroidi et acidifié avec HCl concentré : l'acide benzhydrylthioacétique précipite. On essore celui-ci et lave à l'eau.

25 On purifiera l'acide benzhydrylthioacétique en le redissolvant à chaud dans une solution de soude diluée; la solution alcaline ainsi obtenue est filtrée sur charbon, refroidie et acidifiée avec HCl concentré. On essore le précipité ainsi obtenu et lave à l'eau.

On recueille 90,4 g (rendement = 35%) d'acide benzhydrylthioacétique ( $F_{inst.} = 130^\circ\text{C}$ ).

30 2) Chlorure de l'acide benzhydrylthioacétique.

Dans un tricôl, on place 25,8 g (0,1 mole) d'acide benzhydrylthioacétique dans 150 ml de benzène, chauffe le mélange et ajoute goutte à goutte à reflux 25 ml (0,342 mole) de chlorure de thionyle. Une fois l'addition terminée, on poursuit le reflux pendant environ 1 h-1,5 h, refroidit, évapore le benzène et le chlorure de thionyle en excès. On recueille ainsi une huile orangée limpide.

3) N-méthyl-benzhydrylthioacétamide.

Dans un tricoll muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une ampoule de coulée, on introduit 28 ml (environ 0,3 mole) de méthylamine dans 50 ml d'eau et ajoute goutte à goutte le chlorure 5 d'acide précédemment obtenu (environ 0,1 mole) dissous dans environ 100 ml de chlorure de méthylène.

On laisse le mélange en contact une nuit; le lendemain, on lave la phase organique à l'eau, puis avec une solution de soude diluée et de nouveau à l'eau. On sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , évapore le 10 chlorure de méthylène, reprend le précipité ainsi obtenu à l'éther diisopropylique.

On obtient après recristallisation dans l'isopropanol 22,3 g (rendement = 82%) de N-méthyl-benzhydrylthioacétamide, (F. inst. = 101-102°C) qui se présente sous la forme d'une poudre 15 blanche.

4) CRL 40920.

On met dans un ballon 16,26 g (0,06 mole) de l'acétamide précédemment obtenu, ajoute 60 ml d'acide acétique et 6,6 ml d' $\text{H}_2\text{O}_2$  (à environ 130 volumes), la température monte jusqu'à 40°C 20 puis redescend. Lorsque la totalité du sulfure a disparu, on évapore l'acide acétique, reprend à l'eau : le N-méthyl-benzhydryl-sulfinylacétamide précipite. On essore celui-ci et lave plusieurs fois à l'eau.

On recueille après recristallisation dans l'acétate 25 d'éthyle 13,8 g (rendement = 80%) de CRL 40920 (F. = 80-85°C).

Le CRL 40920 est une poudre blanche, insoluble dans l'éther et l'acétate d'éthyle, soluble dans le méthanol, l'éthanole et l'acétone. Sa solubilité dans l'eau est inférieure à 1 g/l.

PRÉPARATION II30 Obtention de la N-(benzhydrylsulfinylacetyl)-pipéridine.

(Exemple 5; n° de code : CRL 40489)

1) N-(benzhydrylthioacetyl)-pipéridine.

Dans un tricoll muni d'un réfrigérant et d'une ampoule de coulée, on place 29 ml (0,3 mole) de pipéridine dans environ 50 ml 35 d'éther et l'on ajoute goutte à goutte 27,2 g (0,098 mole) du chlorure de l'acide benzhydrylthioacétique en solution dans environ

100 ml de benzène. Une fois l'addition terminée, le mélange réactionnel est additionné d'eau. On lave la phase organique avec une solution de soude diluée, d'HCl dilué, puis à l'eau, sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , évapore le solvant, reprend avec un mélange éther diisopropylique-éther de pétrole; on cristallise ainsi le produit attendu.

5 On recueille après recristallisation dans l'acétate d'éthyle 21,2 g (rendement = 68%) de N-(benzhydrylthioacétyl)-pipéridine .  
(F. inst. = 82-83°C).

2) CRL 40489.

10 On met dans un ballon 16,25 g (0,05 mole) de N-(benzhydrylthioacétyl)-pipéridine et ajoute 50 ml d'acide acétique et 5,3 ml de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (à environ 110 volumes). On laisse le milieu réactionnel en contact une nuit à 15-25°C, puis évapore l'acide acétique. On reprend le résidu d'évaporation avec de l'éther pour cristalliser

15 le produit attendu. Par recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 12,7 g (rendement = 77%) de CRL 40489 (F. inst. = 150°C). La solubilité de ce produit dans l'eau est inférieure à 1 g/l.

### PRÉPARATION III

#### Obtention du 4-chlorobenzhydrylsulfinylacétamide.

20 (Exemple 7; n° de code : CRL 40933).

##### 1) 4-chlorobenzhydrol.

Dans une solution de 0,35 mole de bromure de phénylmagnésium dans 300 ml d'éther anhydre, on coule à 20°C une solution de 49,2 g (0,35 mole) de parachlorobenzaldéhyde dans 300 ml d'éther anhydre. Après 2 h de reflux et une nuit au repos, on essore le précipité, lave avec 2 fois 50 ml d'éther et jette le filtrat résultant dans un mélange violemment agité de 200 ml d'HCl 6N et 500 g de glace. On essore le précipité, lave à l'eau, sèche et recristallise dans le mélange méthanol-eau (80:20) v/v; on obtient le 4-chlorobenzhydrol (F = 60-61°C) avec un rendement de 70%.

##### 2) Acide 4-chlorobenzhydrylthioacétique.

7,6 g (0,1 mole) de thiourée sont mis en solution dans 50 ml d'HBr à 48%. On chauffe à 40°C et ajoute simultanément 50 ml d'éthanol et 17,5 g (0,08 mole) de 4-chlorobenzhydrol, puis 35 chauffe 0,25 h à reflux. On évapore l'alcool sous vide, ajoute 50 ml d'eau froide, essore le sel de thiuronium et lave avec 2 fois 20 ml d'eau froide. Le précipité humide est mis en suspension dans 100 ml

d'eau, on ajoute une solution de 16 g de soude dans 100 ml d'eau et chauffe 0,25 h au bain-marie bouillant. On ajoute ensuite goutte à goutte à 60-70°C une solution de 9,45 g (0,1 mole) d'acide chloroacétique, 5 g de  $\text{CO}_3\text{Na}_2$  et 100 ml d'eau. On chauffe

- 5 1 h au bain-marie bouillant, acidifie avec HCl 3N, extrait à l'éther, extrait la phase éthérée au bicarbonate dilué, filtre la solution alcaline sur charbon, précipite avec HCl 3N, essore, lave à l'eau, sèche et obtient l'acide attendu ( $F = 101-102^\circ\text{C}$ ) avec un rendement de 90%.
- 10 3) 4-chlorobenzhydrylthioacétamide.

On chauffe 1 h à reflux une solution de 11,7 g (0,04 mole) d'acide 4-chlorobenzhydrylthioacétique dans 60 ml de benzène et 12 ml de  $\text{SOCl}_2$ , évapore sous vide, reprend l'huile avec 50 ml d'éther et verse lentement, à froid en agitant dans

- 15 50 ml d'ammoniaque à 28%. On agite 1 h, décante l'éther, lave à l'eau, sèche, chasse l'éther sous vide, cristallise le résidu dans l'éther de pétrole et obtient l'amide attendu ( $F = 52-53^\circ\text{C}$ ) avec un rendement de 90%.

4) CRL 40933.

- 20 12,3 g (0,042 mole) de 4-chlorobenzhydrylthioacétamide en solution dans 40 ml d'acide acétique sont oxydés à 40-45°C avec 4,2 ml d'eau oxygénée à 110 volumes. L'acide acétique est évaporé sous vide, le résidu est cristallisé dans l'éther diisopropylique et recristallisé dans l'acétate d'éthyle. On obtient ainsi le CRL 40933 avec un rendement de 52%.  $F = 145-146^\circ\text{C}$ .

PREPARATION IV

Obtention du 4,4'-difluorobenzhydrylsulfinylacétamide.

(Exemple 8; n° de code : CRL 40940)

1) Acide 4,4'-difluorobenzhydrylthioacétique.

- 30 Dans une solution à 50°C de 11,4 g (0,15 mole) de thiourée dans 75 ml d'HBr à 48%, on ajoute simultanément 75 ml d'éthanol et 26,4 g (0,12 mole) de 4,4'-difluorobenzhydrol. On chauffe 0,25 h à reflux, évapore l'alcool sous vide, ajoute 50 ml d'eau froide, essore et lave avec deux fois 20 ml d'eau froide.
- 35 On recueille le précipité, puis on le met en suspension dans 150 ml d'eau. On traite le mélange résultant avec une solution de 20 g (0,5 mole) de soude dans 100 ml d'eau. On porte 0,25 h à reflux,

puis ajoute à 70-75°C, goutte à goutte une solution de 18 g d'acide chloroacétique, 100 ml d'eau et 9 g de carbonate de sodium. Après 1 h à reflux, on acidifie avec HCl 3 N, essore, lave à l'eau. On reprend à l'eau, traite au bicarbonate de sodium, filtre sur charbon et précipite avec HCl 3 N. Après essorage, lavage à l'eau puis séchage, on obtient l'acide attendu (F. = 117-118°C) avec un rendement de 87%.

5 2) 4,4'-Difluorobenzhydrylthioacétamide.

On chauffe 1 h à reflux une solution de 14,7 g (0,05 mole) d'acide 4,4'-difluorobenzhydrylthioacétique dans 75 ml de benzène et 15 ml de chlorure de thionyle.

10 On évapore sous vide, reprend avec 50 ml d'éther et coule dans un mélange sous agitation de 60 ml d'ammoniaque à 28% et 100 g de glace. On agite 2 h, décante d'éther, lave à l'eau, 15 sèche, évapore à sec sous vide, reprend le résidu à l'éther de pétrole et essore. On obtient l'amide attendu (F. = 73-74°C) avec un rendement de 98%.

15 3) CRL 40940.

20 On oxyde 13 g (0,046 mole) de 4,4'-difluorobenzhydrylthioacétamide en solution dans 40 ml d'acide acétique avec 4,6 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à 110 volumes. On évapore sous vide, reprend à l'eau, essore, lave le précipité à l'eau. Par recristallisation dans l'éthan- nol, on obtient le CRL 40 940 avec un rendement global de 64% (F. = 101-102°C).

25 On a résumé ci-après les résultats des essais pharmacologiques qui ont été entrepris avec les produits selon la présente addition. Dans ces essais, les produits de formule I à étudier ont été administrés par voie intrapéritonéale, en suspension dans une solution aqueuse de gomme arabique, sous un volume de 30 20 ml/kg chez la souris mâle et sous un volume de 5 ml/kg chez le rat mâle.

I TOXICITE, COMPORTEMENT GLOBAL ET REACTIVITES.

35 La toxicité a été étudiée chez la souris mâle. Les résultats relatifs à la DL-0 (dose minimale non mortelle) sont donnés dans le tableau II ci-après.

Pour apprécier le comportement global et les réactivités, des lots de six animaux (souris mâles ou rats mâles) ont été

0097071

10

observés avant administration de chaque produit, puis 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h et 24 h après administration de chaque produit. Les résultats sont consignés dans le tableau III ci-après.

T A B L E A U II

5

## TOXICITE

Produit	n° de code	DL-0
Exemple 1	CRL 40920	supérieure à 256 mg/kg
Exemple 2	CRL 40929	supérieure à 512 mg/kg
Exemple 4	CRL 40936	supérieure à 512 mg/kg
Exemple 5	CRL 40489	supérieure à 1024 mg/kg
Exemple 7	CRL 40933	supérieure à 256 mg/kg
Exemple 8	CRL 40940	supérieure à 256 mg/kg
Exemple 9	CRL 41018	supérieure à 512 mg/kg

T A B L E A U III

15

## COMPORTEMENT GLOBAL ET REACTIVITES

Produit (n° de code)	Observations
	<p>a) <u>souris</u></p> <p>à 256 mg/kg :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dyspnée, excitation, démarche titubante, pas de mortalité</li> </ul> <p>à 128 mg/kg :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- excitation</li> <li>- hypothermie (-1,5°C) pendant 0,5 h</li> </ul> <p>à 64 mg/kg :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- excitation</li> </ul>
Exemple 1 (CRL 40920)	<p>b) <u>rat</u></p> <p>à 64 mg/kg :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mydriase pendant 3 h</li> </ul>

0097071

11

T A B L E A U III (suite)

Produit (n° de code)	Observations
5	a) <u>souris</u> à <u>512 mg/kg</u> : - respiration déprimée, dyspnée, sédation, diminution de la réactivité au toucher, puis excitation au bout de 3 h - pas de mortalité
10	Exemple 2 (CRL 40929)
15	à <u>256 mg/kg</u> : - sédation pendant 0,5 h avec diminution de la fréquence respiratoire - hyporéactivité au toucher pendant 2 h - hypothermie modérée (-1°C) pendant 0,5 h - excitation 3 h après administration
20	à <u>128 mg/kg</u> : - sédation, puis excitation 3 h après admini- stration
	b) <u>rat</u>
25	à <u>128 mg/kg</u> : - mydriase pendant 3 h
Exemple 7 (CRL 40933)	a) <u>souris</u> à <u>1024 mg/kg</u> : - crampes abdominales, sédation et hypo- réactivité au toucher, respiration dépri- mée - mortalité tardive (66% des animaux) 24 h après administration
35	à <u>512 mg/kg</u> : - crampes abdominales, sédation et hypo- réactivité au toucher - mortalité tardive (33% des animaux) 24 h après administration

T A B L E A U III (suite)

Produit (n° de code)	Observations
5	<p><u>à 256 mg/kg :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- crampes abdominales, respiration déprimée, puis</li> <li>- excitation apparaissant 1,5 h après administration</li> </ul>
10	<p><u>à 128 mg/kg :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- excitation apparaissant 1,5 h après administration et durant 3 h</li> <li>- réactivité au toucher</li> </ul>
15	<p>b) <u>rat</u></p> <p><u>à 64 mg/kg :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hypotonie musculaire pendant 3 h</li> <li>- respiration déprimée pendant 3 h</li> <li>- mydriase pendant 2 à 3 h</li> </ul> <p><u>à 16 mg/kg :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mydriase 1 h après administration</li> </ul>
20	<p>a) <u>souris</u></p> <p><u>à 512 mg/kg :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- démarche titubante pendant 0,75 h,</li> <li>- convulsions (66% des animaux) pendant 0,75 h</li> </ul>
25	<ul style="list-style-type: none"> <li>- mortalité (4 animaux sur 6 en 1 h, puis 2 animaux sur 6 en 24 h)</li> </ul>
Exemple 8 (CRL 40940)	<p><u>à 256 mg/kg :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- excitation débutant 0,5 h après administration</li> <li>- stéréotypies</li> <li>- pas de mortalité</li> </ul>
30	

0097071

13

T A B L E A U III (suite)

Produit (n° de code)	Observations
5	<p>à 128 mg/kg :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- excitation avec stéréotypies pendant 3 h</li> <li>- augmentation de la réactivité au toucher pendant 24 h</li> <li>- hypothermie (-1,3°C) pendant 3 h</li> </ul>
10	<p>à 32 mg/kg :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- excitation tardive débutant 1 h après administration et durant 2 h</li> <li>- stéréotypies 3 h après administration</li> <li>- réactivité au toucher pendant 24 h</li> </ul>
15	<p>Exemple 8 (CRL 40940)</p> <p>à 8 mg/kg :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- excitation tardive débutant 2 h après administration</li> <li>- réactivité au toucher pendant 2 h</li> </ul> <p>à 2 mg/kg :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- réactivité au toucher pendant 2 h</li> </ul> <p>b) rat</p> <p>à 64 mg/kg :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- excitation</li> <li>- réactivité au toucher</li> <li>- fréquence respiratoire augmentée pendant 24 h</li> </ul> <p>à 16 mg/kg :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- excitation</li> <li>- réactivité au toucher pendant 2 h</li> </ul>
20	
25	

T A B L E A U III (fin)

Produit (n° de code)	Observations
5	a) <u>souris</u> à 256 mg/kg : - excitation apparaissant en 30 minutes et maximale 2 à 3 h après administration - présence de stétréotypies nettes mais tardives - réactivité au toucher pendant 3 h
10	à 64 mg/kg : - excitation apparaissant en 30 minutes, maximale après 2 h et durant 24 h - apparition tardive (2-3 h)- 4 mouvements stéréotypés de faible intensité - réactivité au toucher pendant 2-3 h
15	Exemple 9 (CRL 41018) à 16 mg/kg : - excitation pendant 1 h pour 33 % des animaux b) <u>rat</u> à 128 mg/kg : - excitation pendant 2 h avec hyper-réactivité au toucher pendant 0,5 h
20	à 32 mg/kg : - diminution fugace (0,5 h) de la réactivité au toucher et du tonus musculaire
25	à 8 mg/kg : - hyporéactivité fugace (0,5 h) et diminution du tonus musculaire

## II ESSAIS SUR LE SNC.

Résultats des essais relatifs au CRL 40933 (produit de l'exemple 7).

### A - INTERACTION AVEC L'APOMORPHINE

#### 1°) Souris

5 Des lots de 6 souris par dose reçoivent le CRL 40933 0,5 h avant l'injection sous-cutanée d'apomorphine administrée à la dose de 1 ou 16 mg/kg.

On observe que, à la forte dose (128 mg/kg), le CRL 40933 s'oppose à l'action hypothermante de 16 mg/kg d'apomorphine sans modifier le comportement de verticalisation et les stéréotypies.

#### 2°) Rat

Le CRL 40933 est administré à des lots de 6 rats 0,5 h avant l'injection sous-cutanée de 0,5 mg/kg d'apomorphine.

15 On constate que le CRL 40933 ne modifie pas le comportement stéréotypé induit par l'apomorphine chez le rat.

### B - INTERACTION AVEC L'AMPHÉTAMINE

L'amphétamine (2 mg/kg) est injectée par voie intraperitoneale à des lots de 6 rats, 30 min après l'administration de 20 CRL 40933.

On remarque que le CRL 40933 ne modifie pas sensiblement les stéréotypies amphétaminiques; les diminutions observées ne sont probablement dues qu'à l'existence d'un index de stéréotypies relativement fort qui est observé chez le lot témoin.

### 25 C - INTERACTION AVEC LA RESERPINE

Quatre heures après l'injection intraperitoneale de 2,5 mg/kg de réserpine, des lots de 6 souris reçoivent le CRL 40933.

30 Aux doses de 32 mg/kg et 128 mg/kg, on observe que le CRL 40933 s'oppose très faiblement à l'hypothermie réserpinique sans modifier le ptôsis.

### D - INTERACTION AVEC L'OXOTREMORINE

Le CRL 40933 est administré à des lots de 6 souris 0,5 h avant l'injection intraperitoneale de 0,5 mg/kg d'oxotremorine.

35 On observe ce qui suit :

#### 1°) Action sur la température :

à forte dose (128 mg/kg) le CRL 40933 s'oppose faiblement à

l'effet hypothermiant de l'oxotrémorine;

2°) Action sur les tremblements :

les tremblements induits par l'oxotrémorine ne sont pas influencés par le CRL 40933;

5 3°) Action sur les symptômes cholinergiques périphériques :

le CRL 40933 ne modifie pas les signes de stimulation cholinergiques périphériques dus à l'oxotrémorine.

E - ACTION SUR LE TEST DES QUATRE PLAQUES, LA TRACTION ET L'ELECTRO-CHOC

10 Les essais sont effectués sur des lots de 10 souris (par dose) 0,5 h après l'administration du CRL 40933.

On observe que le CRL 40933 n'entraîne pas d'augmentation nette du nombre de passages punis; il ne provoque pas de déficit moteur majeur et, à dose élevée (32 mg/kg à 128 mg/kg), il s'oppose aux effets convulsifs de l'électrochoc.

F - ACTION SUR LA MOTILITE SPONTANEE

Une demi-heure après avoir reçu le CRL 40933, les souris (6 par dose, 12 témoins) sont placées en actimètre où leur motilité est enregistrée pendant 30 min.

20 On constate que, aux doses de 32 mg/kg et 128 mg/kg, le CRL 40933 entraîne une augmentation nette de l'activité motrice spontanée de la souris. On note une diminution de motilité observée à la plus faible dose utilisée (2 mg/kg).

G - ACTION SUR L'AGRESSIVITE INTERGROUPE

25 Après avoir séjourné pendant 3 semaines dans chacune des moitiés d'une cage séparées par une cloison opaque, des groupes de 3 souris reçoivent le CRL 40933. 30 min plus tard, les deux groupes d'une même cage sont réunis par retrait de la cloison et on note le nombre de combats qui surviennent en 10 min.

30 On observe que le CRL 40933 ne modifie pas nettement l'agressivité intergroupes.

H - ACTION VIS-A-VIS DE QUELQUES COMPORTEMENTS PERTURBES PAR DIVERS AGENTS

1°) Motilité réduite par habituation à l'enceinte.

35 Après 18 h de séjour dans les actimètres, les souris (6 par dose, 12 témoins) reçoivent le CRL 40933. Elles sont aussitôt replacées dans leurs enceintes respectives et,

30 min plus tard, on enregistre leur motilité pendant 30 min.

On remarque que le CRL 40933 provoque une reprise de l'activité chez la souris habituée à son enceinte. Cet effet, à peine perceptible à 2 mg/kg et à 8 mg/kg est net à dose élevée (de 32 mg/kg à 128 mg/kg).

5 2°) Motilité réduite par agression hypoxique.

Une demi-heure après avoir reçu le CRL 40933, les souris (10 par dose, 20 témoins) sont soumises à une anoxie hypobare aiguë [dépression de 600 mm Hg (soit environ  $8 \times 10^4$  pascals) en 90 s, puis détente de 45 s], puis elles sont placées en actimètre où leur motilité est enregistrée pendant 10 min.

10 On observe que, à forte dose (128 mg/kg), le CRL 40933 entraîne une amélioration nette de la récupération motrice chez les souris dont l'activité a été déprimée à la suite d'un séjour bref dans 15 une enceinte à pression réduite.

15 3°) Anoxie asphyxique.

Des lots de 10 souris par dose reçoivent le CRL 40933 30 min avant l'administration intrapéritonéale de 32 mg/kg de triiodoéthylique de gallamine.

20 A forte dose (128 mg/kg), le CRL 40933 diminue le délai d'apparition des convulsions et de la mort consécutives à une anoxie asphyxique provoquée par un curarisant.

I - INTERACTION AVEC LE BARBITAL

25 Une demi-heure après l'administration de CRL 40933, des lots de 10 souris reçoivent une injection intrapéritonéale de 220 mg/kg de barbital.

On observe que, dès la dose de 8 mg/kg, le CRL 40933 diminue la durée du sommeil induit par le barbital.

J - ACTION SUR LE "DESESPOIR COMPORTEMENTAL"

30 Une demi-heure après avoir reçu le CRL 40933, des lots de 10 souris par dose sont placés dans un espace restreint rempli d'eau sur une hauteur de 6 cm; on note la durée d'immobilité entre la 2e et la 6e minute suivant l'immersion.

35 Le CRL 40933, aux doses de 8 mg/kg, 32 mg/kg, mais surtout 128 mg/kg, diminue la durée d'immobilité.

K - CONCLUSION

L'étude neuropsychopharmacologique du CRL 40933 met en évidence chez la souris mâle :

## a) des effets de type stimulant :

- excitation et hyperactivité,
- hypermotilité,
- reprise de l'activité motrice chez la souris habituée à son enceinte,
- 5 - amélioration de la récupération motrice après hypoxie hypobare,
- antagonisme du sommeil barbiturique;

## b) des effets de type antidépresseur qui sont faibles :

- antagonisme des hypothermies induites par l'apomorphine, l'oxotrémorine et la réserpine,
- 10 - diminution de l'immobilité "désespérée";

## c) des effets anticonvulsivants :

- antagonisme des convulsions électriques.

Selon les modalités opératoires données ci-dessus,  
l'étude de l'action sur le SNC avec les autres produits a donné les  
15 résultats consignés ci-après.

Résultats des essais relatifs au CRL 40920 (produit de l'exemple 1).A - INTERACTION AVEC L'APOMORPHINE1°) Souris

A la dose de 128 mg/kg, le CRL 40920 est hypothermisant et ne s'oppose pas à l'hypothermie induite par l'apomorphine.  
20 Le CRL 40920 ne modifie pas les comportements de verticalisation et de stéréotypies.

2°) Rat

Le CRL 40920 laisse inchangées les stéréotypies  
25 induites par l'apomorphine.

B - INTERACTION AVEC L'AMPHETAMINE

Le CRL 40920, aux doses utilisées, ne modifie pratiquement pas les stéréotypies amphétaminiques.

C - INTERACTION AVEC LA RESERpine

A la dose de 128 mg/kg, le CRL 40920 antagonise l'hypothermie induite par la réserpine sans modifier le ptôsis.

D - INTERACTION AVEC L'OXOTREMORINE1°) Action sur la température

Aux doses de 8 mg/kg à 128 mg/kg le CRL 40920  
35 s'oppose modérément à l'action hypothermante de l'oxotrémorine.

2°) Action sur les tremblements

Le CRL 40920 ne modifie pas l'intensité des tremblements provoqués par l'oxotrémorine.

5           3°) Action sur les symptômes cholinergiques périphériques

Le CRL 40920 laisse pratiquement inchangés les signes de stimulation cholinergique périphérique qui apparaissent après administration d'oxotrémorine.

10          E - ACTION SUR LE TEST DES QUATRE PLAQUES, LA TRACTION ET L'ELECTROCHOC

Le CRL 40920 n'entraîne pas d'augmentation du nombre de passages punis; il ne provoque pas d'incapacité motrice majeure et ne s'oppose pas aux effets convulsivants de l'électrochoc.

F - ACTION SUR LA MOTILITE SPONTANEE

15          Le CRL 40920, aux doses de 32 et 128 mg/kg, entraîne une augmentation modérée de la motilité spontanée de la souris.

G - ACTION SUR L'AGRESSIVITE INTERGROUPES

Le CRL 40920 ne modifie pas nettement le nombre de combats.

20          H - ACTION VIS-A-VIS DE QUELQUES COMPORTEMENTS PERTURBES PAR DIVERS AGENTS

1°) Motilité réduite par habituation à l'enceinte

Aux doses de 8 mg/kg, 32 mg/kg et surtout 128 mg/kg, le CRL 40920 provoque une reprise d'activité motrice chez la souris habituée à son enceinte.

2°) Motilité réduite par agression hypoxique

Le CRL 40920, à la dose de 128 mg/kg, entraîne une amélioration modérée (mais non significative) de la récupération motrice chez la souris dont la motilité a été déprimée à la suite d'un séjour bref dans une enceinte à pression réduite.

3°) Anoxie asphyxique

Le CRL 40920 ne modifie pas le délai d'apparition des convulsions et de la mort consécutives à une anoxie asphyxique provoquées par un curarisant tel que le triiodoéthylate de gallamine.

35          I - INTERACTION AVEC LE BARBITAL

A la dose de 128 mg/kg, le CRL 40920 diminue nettement la durée du sommeil barbiturique. A dose plus faible

(32 mg/kg), le CRL 40920 n'entraîne pas de modifications sensibles de la durée du sommeil mais une diminution nette du nombre de souris endormies.

J - ACTION SUR LE "DESESPOIR COMPORTEMENTAL"

5 Aux doses de 32 mg/kg et 128 mg/kg, le CRL 40920 diminue nettement la durée d'immobilité de la souris placée en immersion forcée.

K - CONCLUSION

L'étude neuropsychopharmacologique du CRL 40920  
10 révèle essentiellement une composante excitante qui résulte de  
- l'augmentation modérée de l'activité motrice;  
- la reprise de l'activité motrice chez la souris habituée à son  
enceinte;  
- l'antagonisme du sommeil barbiturique;  
15 - la diminution d'immobilité au test du désespoir comportemental.

De plus, il se pourrait que les antagonismes de certaines hypothermies ne soient que le reflet de la stimulation motrice.

Résultats des essais relatifs au CRL 40929 (produit de l'exemple 2).  
20 A - INTERACTION AVEC L'APOMORPHINE

1°) Souris

Le CRL 40929 laisse inchangés l'hypothermie, le comportement de verticalisation et les stéréotypies produits par l'apomorphine chez la souris.

25 2°) Rat

Les stéréotypies induites par l'apomorphine ne sont pas modifiées par le CRL 40929.

B - INTERACTION AVEC L'AMPHETAMINE

Le CRL 40929, aux doses de 8 mg/kg à 128 mg/kg, 30 semble potentialiser faiblement les stéréotypies amphétaminiques.

C- INTERACTION AVEC LA RESERPINE

A forte dose (256 mg/kg), le CRL 40929 diminue très modérément le ptôsis réserpinique.

D - INTERACTION AVEC L'OXOTREMORINE

35 1°) Action sur la température.

Le CRL 40929 ne modifie pratiquement pas l'action hypothermante de l'oxotremorine.

2°) Action sur les tremblements

A forte dose (256 mg/kg), le CRL 40929 semble diminuer modérément l'intensité des tremblements provoqués par l'oxotrémorine.

5           3°) Action sur les symptômes cholinergiques périphériques.

Aux doses élevées (de 64 mg/kg à 256 mg/kg), le CRL 40929 semble entraîner une diminution des signes de stimulation cholinergique périphérique, notamment la défécation.

10   E - ACTION SUR LE TEST DES QUATRE PLAQUES, LA TRACTION ET L'ELECTROCHOC

LE CRL 40929 n'entraîne pas d'augmentation du nombre de passages punis; il ne provoque pas de déficit moteur majeur mais, à forte dose (de 64 mg/kg à 256 mg/kg), s'oppose aux effets convulsifs de l'électrochoc.

15   F - ACTION SUR LA MOTILITE SPONTANEE

A la dose de 256 mg/kg, le CRL 40929 entraîne une hypermotilité nette.

G - ACTION SUR L'AGRESSIVITE INTERGROUPES

20       On observe que le CRL 40929 est faiblement anti-agressif, car il diminue très modérément l'agressivité intergroupes chez la souris.

H - ACTION VIS-A-VIS DE QUELQUES COMPORTEMENTS PERTUBES PAR DIVERS AGENTS25       1°) Motilité réduite par habituation à l'enceinte

Aux doses de 4 mg/kg, 64 mg/kg et 256 mg/kg, le CRL 40929 semble provoquer une reprise de l'activité chez la souris habituée à son enceinte. Un tel effet n'est pas observé à la dose intermédiaire de 16 mg/kg.

30       2°) Motilité réduite par agression hypoxique

Aux doses de 64 mg/kg et surtout 256 mg/kg, le CRL 40929 entraîne une amélioration nette de la récupération motrice chez la souris habituée à son enceinte.

35       3°) Anoxie asphyxique

Aux doses de 64 mg/kg et 256 mg/kg, le CRL 40929 retarde modérément l'apparition des convulsions anoxiques provoquées par le triiodoéthylate de gallamine.

I - INTERACTION AVEC LE BARBITAL

A la forte dose (256 mg/kg), le CRL 40929 diminue nettement la durée du sommeil barbiturique.

J - ACTION SUR LE "DESESPOIR COMPORTEMENTAL"

5 On observe que, dès la dose de 16 mg/kg, le CRL 40929 diminue nettement la durée d'immobilité.

K - CONCLUSION

L'étude neuropsychopharmacologique met en évidence que le CRL 40929 est un agent psychotrope du fait de :

- 10 - son action stimulante de la motilité spontanée, de la motilité réduite par habituation,
- son amélioration de la récupération motrice après agression hypoxique,
  - son effet dans le test dit du "désespoir comportemental".

15 Résultats des essais relatifs au CRL 40936 (produit de l'exemple 4).

Le CRL 40936 présente aux doses faibles et moyennes chez la souris un ensemble d'effets de type sédatif (sédation, hyporéactivité, hypoagressivité, hypothermie) ainsi qu'un antagonisme de l'effet convulsivant de l'électrochoc. Ces effets sont observés 20 cependant en l'absence de toute diminution d'activité motrice.

En revanche, aux doses élevées, le CRL 40936 provoque l'apparition d'une hypermotilité discrète, d'une reprise modérée de l'activité chez la souris habituée à son encéinte et une amélioration sensible de la récupération motrice après hypoxie.

25 De plus, un effet antagoniste du sommeil barbiturique et une diminution de l'hypomotilité de "désespoir" sont observés.

Résultats des essais relatifs au CRL 40489 (produit de l'exemple 5)

Le CRL 40489 se présente comme un agent actif sur 30 le SNC, de type sédatif. Au cours du test relatif à la motilité spontanée, on observe que le CRL 40489 provoque une hypomotilité à toutes les doses utilisées (8 mg/kg à 256 mg/kg), l'intensité de cette hypomotilité croissant avec la dose. En revanche, le CRL 40489 n'agit pas nettement sur la mobilité réduite (habituation à 35 l'enceinte et agression hypoxique). Le CRL 40489 présente en outre un effet antiagressif. À la dose de 32 mg/kg, il diminue de moitié l'agressivité intergroupes.

Résultats des essais relatifs au CRL 40940 (produit de l'exemple 8)A - INTERACTION AVEC L'APOMORPHINE1°) Souris

Aux doses de 32 mg/kg et 128 mg/kg, le CRL 40940  
 5 est hypothermisant et aggrave l'hypothermie induite par les doses de 1 et 16 mg/kg d'apomorphine, en revanche, il ne modifie pas le comportement de verticalisation et les stéréotypies.

2°) Rat

A la dose de 64 mg/kg, le CRL 40940 augmente les  
 10 stéréotypies induites par l'apomorphine.

B - INTERACTION AVEC L'AMPHETAMINE

A la dose de 64 mg/kg, le CRL 40940 entraîne une potentialisation des stéréotypies amphétaminiques.

C - INTERACTION AVEC LA RESERPINE

Aux doses de 32 mg/kg, 64 mg/kg et 128 mg/kg, le CRL 40940 antagonise tardivement l'hypothermie réserpinique; il antagonise également mais de façon modérée le ptôsis réserpinique à 24 h.

D - INTERACTION AVEC L'OXOTREMORINE1°) Action sur la température

Aux doses de 2 mg/kg, 8 mg/kg, 32 mg/kg et 128 mg/kg, le CRL 40940 antagonise modérément et tardivement l'hypothermie induite par l'oxotremorine.

2°) Action sur les tremblements

Les tremblements dus à l'oxotremorine ne sont pratiquement pas modifiés.

3°) Action sur les symptômes cholinergiques périphériques

Le CRL 40940 ne modifie pas les signes de stimulation cholinergique périphérique dus à l'oxotremorine.

E - ACTION SUR LE TEST DES QUATRE PLAQUES, LA TRACTION ET L'ELECTROCHOC

Le CRL 40940 n'entraîne pas d'augmentation du nombre de passages punis; il ne provoque pas d'incapacité motrice majeure et ne modifie pratiquement pas les effets convulsivants de l'électrochoc.

**F - ACTION SUR LA MOTILITE SPONTANEE**

Le CRL 40940, aux doses de 8 mg/kg, 32 mg/kg et 128 mg/kg, entraîne une augmentation nette de la motilité spontanée de la souris.

**5 G - ACTION SUR L'AGRESSIVITE INTERGROUPES**

Les essais effectués montrent que le CRL 40940 n'a pas d'effet antiagressif.

**H - ACTION VIS-A-VIS DE QUELQUES COMPORTEMENTS PERTURBES PAR DIVERS AGENTS**

10 1°) Motilité réduite par habituation à l'enceinte  
Dès la dose de 8 mg/kg et surtout à 32 mg/kg et 128 mg/kg, le CRL 40940 provoque une reprise d'activité motrice très nette chez la souris habituée à son enceinte.

**2°) Motilité réduite par agression hypoxique**

15 Le CRL 40940, aux doses de 32 mg/kg, mais surtout 128 mg/kg, entraîne une amélioration significative de la récupération motrice chez la souris dont la motilité a été déprimée à la suite d'un séjour bref dans une enceinte à pression réduite.

**3°) Anoxie asphyxique**

20 Le CRL 40940 ne modifie pas le délai d'apparition des convulsions et de la mort consécutives à une anoxie asphyxique provoquée par un curarisant tel que le triiodoéthylate de gallamine.

**I - INTERACTION AVEC LE BARBITAL**

Aux doses de 32 mg/kg et 128 mg/kg, le CRL 40940 25 diminue nettement la durée du sommeil barbiturique.

**J - ACTION SUR LE "DEDESPOIR COMPORTEMENTAL"**

Aux doses de 8 mg/kg, 32 mg/kg et 128 mg/kg, le CRL 40940 diminue nettement la durée d'immobilité de la souris placée en immersion forcée.

**30 K - CONCLUSION**

L'étude neuropsychopharmacologique du CRL 40940 met essentiellement en évidence une composante excitante qui résulte de :  

- l'excitation avec hyperréactivité,
- l'augmentation de l'activité motrice,

- la reprise de l'activité motrice chez la souris habituée à son enceinte,
- l'antagonisme du sommeil barbiturique,
- la diminution d'immobilité au test du "désespoir comportemental", et
- l'amélioration de la récupération motrice après anoxie asphyxique.

5 Ces effets, à la différence des stimulants amphétaminiques, apparaissent en l'absence de toxicité particulière chez 10 les souris groupées, et de signes de stimulation sympathique périphérique.

10 L'apparition et le développement relativement tardif d'un certain nombre d'effets (hyperréactivité, antagonisme de l'hypothermie et du ptosis réserpiniques, antagonisme de l'hypothermie 15 induite par l'oxotremorine) laissent supposer une résorption lente du CRL 40940. Cette supposition semble confirmée par l'étude cinétique des stéréotypies.

#### Résultats des essais relatifs au CRL 41018 (produit de l'exemple 9)

##### A - INTERACTION AVEC L'APOMORPHINE

20 Chez la souris, à la dose de 256 mg/kg, le CRL 41018 s'oppose à l'action hypothermisante de l'apomorphine sans modifier le comportement de verticalisation et les stéroétypies.

##### B - INTERACTION AVEC LA RESERpine

25 A la dose de 256 mg/kg on observe que le CRL 41018 s'oppose tardivement à l'hypothermie (1,5 h) et au ptosis (24 h) réserpiniques.

##### C - INTERACTION AVEC L'OXOTREMORINE

###### 1°) Action sur la température

30 A la dose la plus forte utilisée, le CRL 41018 s'oppose à la baisse de température provoquée par l'oxotremorine.

###### 2°) Action sur les tremblements

L'intensité des tremblements provoqués par l'oxotremorine n'est pratiquement pas modifiée par le CRL 41018.

###### 3°) Action sur les symptômes cholinergiques périphériques

35 Le CRL 41018 ne modifie pas les signes de stimulation cholinergique périphérique induits par l'oxotremorine.

D - ACTION SUR LE TEST DES QUATRE PLAQUES, LA TRACTION ET L'ELECTROCHOC

Aux doses de 64 et 256 mg/kg, le CRL 41018 entraîne une nette augmentation des passages punis ; il ne provoque pas de déficit moteur ; et à forte dose (256 mg/kg) il s'oppose partiellement aux effets convulsifs de l'électrochoc.

5 E - ACTION SUR LA MOTILITE SPONTANEE

On observe que le CRL 41018 provoque dès la dose de 16 mg/kg une hypermotilité ; on constate par ailleurs que l'hypermotilité est maximale 0,5 h après administration et que la durée de l'hypermotilité est au moins de 4 h.

10 F - MOTILITE REDUITE PAR HABITUATION A L'ENCEINTE

On constate que aux doses de 64 mg/kg et 256 mg/kg, le CRL 41018 provoque une reprise de l'activité motrice chez la souris habituée à son enceinte.

15 G - INTERACTION AVEC LE BARBITAL

Aux doses de 16 mg/kg, 64 mg/kg et 256 mg/kg, le CRL 41018 diminue nettement la durée du sommeil barbiturique.

H - ACTION SUR LE "DESESPOIR COMPORTEMENTAL"

On observe que le CRL 41018 aux doses de 16 mg/kg, 20 64 mg/kg et 256 mg/kg diminue fortement la durée d'immobilité.

I - CONCLUSION

L'étude neuropsychopharmacologique du CRL 41018 met en évidence un effet stimulant du SNC qui est essentiel, et à forte dose seulement un effet antidépresseur du SNC.

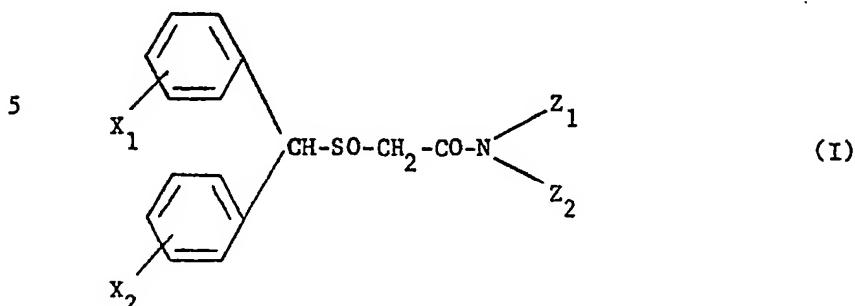
25 III ESSAIS CLINIQUES

Les études cliniques ont porté sur les troubles de la vigilance, de l'éveil et des états confusionnels, d'une part, et sur les troubles de l'affectivité, du contact et des dépressions, d'autre part.

30 Chez l'homme, notamment chez le vieillard, on a observé que les CRL 40929, CRL 40933, CRL 40940 et CRL 41018 administrés sous forme de gélules ou de comprimés (renfermant chacun de 100 à 200 mg d'ingrédient actif à raison de 1 à 3 gélules ou comprimés par jour), ont donné d'excellents résultats en tant que médicaments de l'éveil. On a également constaté que ces quatre produits agissent efficacement contre l'enurésie.

R E V E N D I C A T I O N S

1. Nouveau dérivé de benzhydrylsulfinylacétamide, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par les composés répondant à la formule générale :



dans laquelle :

- 10 -  $X_1$  et  $X_2$ , identiques ou différents, représentent chacun H, Cl ou F,
- $Z_1$  représente  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  ou  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $Z_1$  pouvant représenter l'atome d'hydrogène quand au moins un des  $X_1$  et  $X_2$  est différent de H,
- 15 -  $Z_2$  représente H ;  $\text{NZ}_1\text{Z}_2$  considérés ensemble pouvant représenter un groupe pipéridino ou morpholino.
2. Nouveau dérivé de benzhydrylsulfinylacétamide selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $X_1$  et  $X_2$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun H, 4-Cl ou 4-F.
- 20 3. Nouveau dérivé de benzhydrylsulfinylacétamide selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par les :
- . N-méthyl-benzhydrylsulfinylacétamide,
  - . N-éthyl-benzhydrylsulfinylacétamide,
  - 25 . N-isopropyl-benzhydrylsulfinylacétamide,
  - . N-tertiobutyl-benzhydrylsulfinylacétamide,
  - . 4-chloro-benzhydrylsulfinylacétamide,
  - . 4,4'-difluoro-benzhydrylsulfinylacétamide,
  - . N-(benzhydrylsulfinylacétyl)-pipéridine,
  - 30 . N-(benzhydrylsulfinylacétyl)-morpholine, et
  - . 4-fluoro-benzhydrylsulfinylacétamide.

4. N-Isopropyl-benzhydrylsulfinylacétamide.
5. 4-Chloro-benzhydrylsulfinylacétamide.
6. 4,4'-Difluoro-benzhydrylsulfinylacétamide.
7. N-(Benzhydrylsulfinylacétyl)-pipéridine.
- 5 8. 4-Fluoro-benzhydrylsulfinylacétamide.
9. N-Ethyl-benzhydrylsulfinylacétamide.
10. Composition thérapeutique, caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un dérivé de benzhydrylsulfinylacétamide 10 selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.

0097071



Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 83 40 1046

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. *)
D, X	FR-A-2 385 693 (LABORATOIRE L. LAFON) * Revendications * ----- -----	1, 2, 10	C 07 C 147/14 C 07 D 295/18 A 61 K 31/16 A 61 K 31/535 A 61 K 31/445// C 07 C 149/22 C 07 C 149/23 C 07 C 33/24
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. *)
			C 07 C 147/00 C 07 D 295/00 A 61 K 31/00
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE	Date d'achèvement de la recherche 11-08-1983	Examinateur PAUWELS G.R.A.	
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b> X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	